

# **Criptorquidia**

## **Revisão sistemática de conceitos**

Dissertação - Artigo de Revisão Bibliográfica

Mestrado Integrado em Medicina

2016/2017

**Autor:** Artur Filipe Dinis Dias

**Orientador:** Dra. Helena Mansilha

**Afiliação:** Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar- Universidade do Porto/Centro Hospitalar do Porto

Rua de Jorge Viterbo Ferreira n.º 228, 4050-313 Porto, Portugal

“Adoramos a perfeição, porque não a podemos ter;  
repugna-la-íamos se a tivéssemos. O perfeito é o desumano porque o humano é  
imperfeito.”

**Fernando Pessoa**

## Agradecimentos

A presente dissertação de mestrado não poderia chegar a bom porto sem o precioso apoio de várias pessoas.

Em primeiro lugar, não posso deixar de agradecer à minha orientadora, Professora Dra. Helena Mansilha pela paciência, empenho e sentido prático com que sempre me orientou neste trabalho. Muito obrigado por me ter corrigido quando necessário sem nunca me desmotivar.

Em segundo lugar a todos os docentes do ICBAS, bem como da universidade de Katowice e Ferrara, pelos ensinamentos que me transmitiram e que me permitirão tornar-me um melhor médico.

Gostaria também de agradecer aos meus amigos e colegas de curso, João Lemos, João Rodrigues, André Pinto e José Carvalho pela amizade, companheirismo e paciência, durante o decorrer dos 6 anos de curso. Sem eles não teria sido a mesma experiência.

É importante ainda agradecer a um grande amigo, Rafael Henriques, que esteve presente toda a minha vida e que considero como um irmão. Sem ele, não estaria neste momento no curso de Medicina.

Extrema gratidão para com a minha mãe, por ser uma fonte constante de refúgio e tranquilidade. Para com meu pai, pela extrema ambição que incutiu em mim. Para com o meu irmão, pelas distrações necessárias que me proporcionou e para com a minha avó que nem sempre pôde estar presente.

Para terminar os agradecimentos, gostaria de agradecer à Ilaria Storti. Apesar de ser uma grande distração é também a maior força que me faz querer ser melhor e me faz dar o máximo em tudo que faço.

## Resumo

A criptorquidia é a malformação urológica congénita mais comum, com uma incidência que varia entre 1 a 2%, entre os 3 e os 12 meses de vida. É ainda mais prevalente em crianças prematuras podendo atingir 20%. Sendo uma malformação bastante comum, ao longo dos anos tem sido imensamente estudada, pelo que uma revisão do estado da arte se revela importante.

Esta malformação caracteriza-se pela não descida do testículo, podendo este ficar bloqueado em qualquer parte, desde a cavidade abdominal até ao anel inguinal. Apresenta como principais consequências, infertilidade, possibilidade de malignização futura do testículo, bem como possíveis distúrbios de imagem da criança e adolescente.

Actualmente, o tratamento usado é a orquidopexia, que consiste na colocação do testículo ectópico no saco escrotal. Existem diversas formas de abordagem cirúrgica a estes doentes, dependendo do cirurgião que vai operar e do caso específico da criança que vai ser operada. Usualmente, é uma cirurgia sem riscos, que deve ser feita o mais cedo possível, sendo que, hoje em dia, se estipula como idade máxima para a cirurgia os 18 meses de idade, uma vez que quanto mais tarde esta é realizada, maior a probabilidade de cancro testicular e infertilidade. Existe ainda o tratamento hormonal, que atualmente se encontra sob debate.

Os objetivos deste artigo passam pela revisão da nomenclatura, atualização da epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento da criptorquidia, bem como uma abordagem do *follow-up*.

Palavras-chave: Criptorquidia, Orquidopéxia, Infertilidade, cancro testicular, Avanços terapêuticos, malformação urológica.

## Abstract

Cryptorchidism is the most common congenital urologic malformation, with an incidence around 1 to 2%, between the 3rd to the 12th month of life. It's even more common in premature children with an incidence of around 20%. Being so common, through the time it has been extremely studied, which gives importance to a review of the current research knowledge.

This malformation consists in the non-migration of the testicle, being that it can stay in any part of the body between the abdominal cavity and the inguinal ring. The main consequences of this pathology are: infertility, possibility of future malignization and appearance disturbances.

Nowadays, the treatment of cryptorchidism is the orchidopexy that consists in the translocation of the ectopic testes, to the scrotal pouch. There are multiple ways to do this surgery, depending on the surgeon and the specific case of the children. Usually, it's a surgery without risks that should be done as early as possible, with a current limit age of 18 months, because the later it is done, bigger the probability of testicular cancer and infertility. There is also the hormonal treatment, although it is still under debate.

The main objectives of this article are a review of the new nomenclature, update of the epidemiology, physiopathology, diagnostics and treatment of cryptorchidism, and also, an idea of the follow-up.

**Keywords:** Cryptorchidism, orchidopexy, infertility, testicular cancer, Therapeutic Advances, urologic malformation.

**Índice:**

Agradecimentos .....	iii
Resumo .....	iv
Abstract.....	v
1. Introdução .....	1
2. Métodos .....	1
3. Classificação .....	2
4. Prevalência .....	2
5. Embriologia da normal descida testicular.....	3
5.1 Diferenciação das gónadas .....	3
5.2 Descida Transabdominal.....	3
5.3 Percurso inguino-escrotal.....	4
6. Etiologia .....	4
6.1 Influência dos Androgéneos .....	4
6.2 Factor Semelhante à Insulina do Tipo 3 (IFG-BP3).....	5
6.3 Outros Factores.....	5
7. Factores de Risco .....	5
8. Diagnóstico .....	6
8.1 Anamnese e Exame Físico.....	6
8.2 Testes Laboratoriais .....	8
8.3 Imagiologia .....	8
9. Indicações clínicas para tratamento .....	9
9.1 Stress psicológico.....	9
9.2 Risco de cancro testicular.....	10
9.3 Redução da fertilidade.....	10
9.4 Outros riscos .....	10
10. Tratamento .....	11
10.1 Tratamento médico.....	11
10.2 Tratamento cirúrgico.....	11
10.2.1 Testículo palpável .....	12
10.2.2 Testículo não palpável .....	12
10.2.3 Indicações para Orquiectomia.....	14
10.2.4 Complicações Cirúrgicas .....	14
11 <i>Follow-Up</i> .....	14
11.1 Cosmética.....	14
11.2 Fertilidade.....	15
11.3 Cancro Testicular .....	16
12 Conclusão.....	17
13 Referências Bibliográficas .....	18

## 1. Introdução

Em termos etimológicos, a palavra criptorquidia deriva das palavras gregas *kryptos*, que significa oculto e *orquis* que significa testículo. Consiste, de forma simples, na ausência do testículo no seu lugar anatômico normal, avaliado aos 6 meses de idade, devido a um qualquer evento durante a gestação que impede a sua descida desde a cavidade abdominal até à cavidade escrotal. Esta anomalia congénita afeta aproximadamente 1% dos indivíduos do sexo masculino com 1 ano de idade, sendo uma das mais comuns malformações da genitália masculina. <sup>[2]</sup>

A regulação pré-natal da migração testicular ainda não se encontra totalmente compreendida, pelo que se torna difícil esclarecer a sua etiologia. <sup>[1,9]</sup> Apesar disso, estudos atuais afirmam que o tratamento hormonal é largamente ineficaz e que a cirurgia (antes dos 1-2 anos de idade) conduz a melhores resultados. <sup>[2]</sup> No entanto, mesmo quando o tratamento é bem sucedido, a criptorquidia pode ter efeitos nefastos a longo prazo, que incluem: aumento dos risco de cancro e diminuição da função testicular, bem como deficiências na espermatogénese. <sup>[1]</sup>

Esta malformação pode ser dividida em dois grandes grupos: Criptorquidia com testículo não palpável e Criptorquidia com testículo palpável.

Assim, considerando a elevada prevalência, bem como, as consequências que tem para os indivíduos no futuro uma revisão do estado da arte atual revela-se importante.

## 2. Métodos

A bibliografia utilizada na presente dissertação baseia-se em artigos de investigação e de revisão bibliográfica, pesquisados com recurso a bases de dados eletrónicas, nomeadamente *PubMed*, *Medline*, *Googlescholar*, recorrendo às palavras-chave desta revisão na língua inglesa. Foi também consultada literatura de âmbito académico e o *UpToDate*.

A pesquisa de artigos para a presente revisão bibliográfica, foi efetuada entre Outubro de 2016 e Abril de 2017. Foram selecionados os artigos mais recentes (últimos 10 anos) no entanto, foram também alvo de leitura algumas das referências bibliográficas centrais dos mesmos.

### 3. Classificação

Em termos de classificação, a distinção que parece mais importante fazer é entre a palpabilidade ou não do testículo, uma vez que esta vai dar uma ideia sobre a localização topográfica do órgão. Assim, podemos falar em criptorquidia com testículo palpável quando, através do exame físico é possível detectar a presença deste entre o anel inguinal e o escroto. Dentro destes casos podem-se usar termos que descrevem a posição da gónada masculina como: *peeping* (testículo escorrega dentro e fora do anel inguinal interno), canicular, extra-canicular (bolsa inguinal superficial), suprapúbico e ectópico. <sup>[2,10]</sup>

Já os não palpáveis, podem ser intra-abdominais, ausentes, atróficos ou mesmo inguinais mas difíceis de detectar ao exame objectivo. Caso estejam localizados no interior da cavidade abdominal, normalmente encontram-se muito perto da entrada do anel inguinal interno, no entanto podem assumir qualquer posição entre esta e o pólo inferior do rim. <sup>[2]</sup>

Outra diferenciação importante é se a criptorquidia é unilateral ou bilateral, uma vez que, em termos de abordagem do paciente, vão existir diferenças importantes. Ao mesmo tempo, aparentemente, em termos de consequências a longo prazo, parece existir uma maior associação entre a bilateralidade e os casos de infertilidade após tratamento. <sup>[1,11]</sup>

Existe ainda a possibilidade de se tratar de uma criptorquidia adquirida. Nestes casos, o testículo foi encontrado no escroto entre os primeiros 3 a 6 meses de vida, no entanto não é detectado no mesmo sítio mais tarde durante a infância. Um estudo australiano refere que esta ocorrência deriva do facto de o cordão espermático não crescer ao mesmo ritmo que a pelvis com a idade. Revela ainda que, a causa mais comum deste fenómeno é a persistência de um achado fibroso do processo vaginal. <sup>[12]</sup>

### 4. Prevalência

A prevalência de criptorquidia reportada em estudos prospectivos em crianças nascidas a termo e/ou com peso normal à nascença varia entre 2 e 8%, apresentando diferenças geográficas ainda não totalmente esclarecidas. <sup>[1]</sup>

Em alguns casos, a criptorquidia congénita tem a capacidade de se resolver espontaneamente durante os primeiros meses de vida, devido a um leve aumento



fisiológico dos níveis de testosterona que ocorre neste período, descendo assim a prevalência para valores que variam de 1 e 2% entre os 3 e os 12 meses de vida. <sup>[3,12]</sup>

No entanto, as taxas de incidência de orquidopexia estarão à volta dos 2,4 a 3,8%, e sendo este o tratamento *standard* para este tipo de malformação, podemos inferir que existe um grande número de criptorquidias adquiridas após os primeiros 6 meses de idade, que terão que ser sujeitas a orquidopexia. <sup>[12,13]</sup>

Dentro do total dos casos congénitos, estima-se que 20 a 35% se tratem de casos de testículos não palpáveis ao exame físico, dado importante uma vez que, destes, 35 a 82% são não viáveis. <sup>[5,14,15]</sup>

## 5. Embriologia da normal descida testicular

### 5.1 Diferenciação das gónadas

No início da gestação, entre as 3-5 semanas, acredita-se que as gónadas indiferenciadas têm o potencial de se diferenciar nas gónadas de ambos os géneros. A diferenciação do testículo começa assim após esta fase, por volta das 7 semanas, e é iniciada pelo gene SRY que se localiza no braço curto do cromossoma Y. Este gene vai induzir as células de Sertoli a produzirem substância inibidora mulleriana, substância esta que desencadeia a involução das células do ducto mulleriano. A produção de androgéneos testiculares, durante a oitava semana de gestação, pelas células de Leydig fetais, em conjunto com a substância inibidora mulleriana são responsáveis pelo normal desenvolvimento do sistema reprodutor interno do sexo masculino. Esta maturação torna-se mais evidente entre a 10-13 semanas. <sup>[2]</sup>

### 5.2 Descida Transabdominal

No tempo que decorre entre a décima e a vigésima terceira semanas da gravidez, é expectável a descida dos testículos até ao canal inguinal sob influência hormonal e mecânica. Esta ocorre simultaneamente ao encurtamento do gubernáculo, diferenciação testicular e desenvolvimento do músculo cremastérico. O factor semelhante à insulina do tipo 3 (IFG-BP3), produzido pelas células de Leydig, parece estar envolvido na normal migração transabdominal do testículo. O receptor para esta hormona é expresso no gubernáculo, pelo que parece que esta é responsável pelo seu encurtamento. <sup>[2]</sup>

### 5.3 Percurso inguino-escrotal

Para finalizar o seu caminho, o testículo precisa ainda de se deslocar do canal inguinal até à bolsa escrotal, sendo comum este decorrer entre a vigésima quarta e a trigésima quarta semanas de gestação. Este processo está dependente da ação de androgéneos, como a testosterona. Estes vão actuar sobre o nervo genitofemural, induzindo a libertação do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina, que vai induzir a contração rítmica do gubernáculo, até ao escroto.<sup>[17]</sup> Ao mesmo tempo, o processo vaginal, que consiste numa invaginação do peritонеo parietal através do anel inguinal, prolonga-se, criando um caminho para a descida no testículo. Depois destes acontecimentos, o canal inguinal vai-se dilatar por acção do bolbo do gubernáculo que, em conjunto com o aumento da pressão intra abdominal, vão empurrar o testículo através do canal.<sup>[2]</sup>

## 6. Etiologia

Embora seja uma malformação com uma incidência bastante alta, a etiologia e os marcadores moleculares de futura infertilidade e malignidade ainda não se encontram totalmente esclarecidos.<sup>[22,47]</sup>

A criptorquidia é uma conhecida manifestação de anormalidades cromossómicas, sendo um componente comum de mais de 50 síndromes de múltiplas anomalias congénitas.<sup>[22]</sup> Quando aliada a outras malformações, como as hipospádias, a criptorquidia tem uma taxa mais elevada de associação a anormalidades cromossómicas (12 a 25%) do que quando ocorre isoladamente (3 a 4%).<sup>[48]</sup>

### 6.1 Influência dos Androgéneos

Como foi referido anteriormente, a normal migração testicular realiza-se em duas fases, a transabdominal, controlada pela substância inibitória mülleriana e a inguinoescrotal que parece ser controlada pelos androgéneos.

A descida inguino-escrotal em ratos está bloqueada quando estes apresentam resistência total aos androgéneos, sendo esta resistência derivada da ausência de receptores para este tipo de hormonas.<sup>[49,50]</sup> Deleções e mutações nos genes que codificam estes receptores podem ser responsáveis por alterar as suas funções, tornando-os inviáveis.<sup>[51]</sup>

Entre 50 a 70% dos casos de pseudo hermafroditismo masculino, que inclui hipospádias e criptorquidismo, são causados por problemas num gene do receptor de androgéneos, sugerindo um papel para estes no desenvolvimento de malformações do aparelho sexual. <sup>[52]</sup>

## 6.2 Factor Semelhante à Insulina do Tipo 3 (IFG-BP3)

O factor semelhante à insulina do tipo 3 é um membro da superfamília hormonal da insulina e é expresso no testículo em desenvolvimento. Estudos em modelos animais (rato) mutantes para este factor são viáveis, no entanto exibem criptorquidia bilateral. Estes ratos apresentam também anomalias do desenvolvimento do gubernáculo, bem como espermatogénese anormal e infertilidade. <sup>[22,53,54]</sup>

## 6.3 Outros Factores

Muitos outros factores foram já propostos em literatura dos quais: genes homeobox, genes GREAT, bem como o efeito do dietilestilbestrol. No entanto, apesar de largamente estudados em modelos animais, ainda não se compreende totalmente a sua relação etiológica no modelo humano. <sup>[22]</sup>

# 7. Factores de Risco

Qualquer fator que interfira com a normal migração do testículo até à sua bolsa anatómica, seja ele ambiental, hormonal, hereditário, anatómico ou social, pode ser a causa de criptorquidia. <sup>[2]</sup> Apesar disso, as possíveis causas para a não descida do testículo são ainda pouco claras. <sup>[4]</sup>

Dois dos principais factores que parecem ter demonstrada influência é o peso à nascença e a prematuridade. <sup>[2,4,7]</sup> Num estudo americano, Gertrud et al (1993) <sup>[7]</sup>, podemos observar que a prevalência de crianças com criptorquidia num grupo de baixo peso (<2500g) era de 19.83%, em comparação com 2.22% nas crianças com peso normal (>2500g). Ao mesmo tempo, crianças prematuras (<37 semanas) apresentavam prevalência de criptorquidia a rondar os 17%, bastante superior ao observado em crianças nascidas após a 37 semana de vida (2.08%).

Outros factores maternos que parecem estar associados são: uso de técnicas de reprodução assistida, complicações durante a gravidez (mãe ou pai fumadores,

pré-eclâmpsia, exposição a organoclorados, diabetes materna) e complicações durante o parto. <sup>[1,2,4]</sup>

Uma certa predisposição genética parece também ter sido descrita no que toca a criptorquidia. Sendo que um estudo canadiano, Braga et al (2017), afirma que o risco de um recém-nascido com um elemento na família afetado por esta malformação de vir a nascer com criptorquidia se encontra aumentado 4 a 6 vezes. <sup>[2]</sup>

Esta patologia pode também ocorrer em casos de mutações numéricas cromossómicas, como no caso do síndrome de Klinefelter, podendo estar associada a casos de ambiguidade sexual, sendo por isso, em caso de criptorquidia bilateral principalmente, necessário o estudo genético do recém-nascido. <sup>[2]</sup>

Mutações no gene receptor dos androgéneos pode resultar em resistências à testosterona o que irá condicionar a normal descida do testículo. Assim, se qualquer forma de resistência a androgéneos ou exposição a estrogéneos ocorrer durante a fase de migração inguino-escrotal, a migração bilateral dos testículos poderá estar afectada, resultando em anomalias inter-sexo. <sup>[2]</sup>

Para finalizar, parece existir uma associação entre malformações congénitas de foro urológico, bem como malformações da parede abdominal e a criptorquidia. Exemplos destas são as hipospádias, extrofia vesical, gastroquisis, síndrome de Prune Belly e onfalocele. <sup>[17]</sup>

## 8. Diagnóstico

### 8.1 Anamnese e Exame Físico

O exame físico continua a ser o passo essencial para fazer o diagnóstico de criptorquidia, ajudando a distinguir entre esta e os casos de testículo retrátil. <sup>[17,18]</sup> O diagnóstico de criptorquidia nem sempre é fácil, dependendo largamente da experiência do examinador, bem como das condições em que o exame é realizado. <sup>[1]</sup>

Antes de efetuar o exame a uma criança com suspeita de criptorquidia, é necessário efectuar as seguintes questões no âmbito da anamnese:

- Trata-se de um recém-nascido prematuro?
- Houve exposição ou uso de hormonas, por parte da mãe, durante a gravidez?
- Há história familiar de criptorquidia, anomalias congénitas, puberdade precoce ou consanguinidade?
- Perguntar ao pais se alguma vez notaram a presença do testículo no escroto.

Estas crianças devem ser referenciadas a um urologista ou cirurgião pediátrico de forma a serem avaliadas quando o testículo ainda não se encontra no seu correto local anatómico aos 6 meses de idade. De notar que, quando se trata de um bebé prematuro, deve ser tida em conta a idade corrigida. [2,17,18]

Durante o exame físico, o mais comum desafio será distinguir entre testículo retrátil e a verdadeira criptorquidia. O testículo retrátil é frequentemente bilateral e causado pelo reflexo cremastérico que puxa o testículo em direcção ao canal inguinal, especialmente quando a criança está aborrecida ou com frio. Esta é uma condição normal, embora numa minoria dos casos o testículo poderá vir a colocar-se permanentemente no canal inguinal, sendo então necessária a cirurgia. [2,19] Existe alguma controvérsia em como lidar com estes casos, mas quando em dúvida, avaliação anual deve ser aconselhada e a cirurgia ponderada. [2]

O exame deve incluir uma descrição visual do escroto e a criança deve ser examinada na posição supina, sentada com a perna cruzada e, se possível, em posição ortostática. [1,2,8] Um escroto assimétrico ou hipoplásico sugere criptorquidia unilateral ou bilateral, respectivamente. [1,2] Um testículo não palpável unilateralmente, associado a uma hipertrofia do contralateral, especialmente durante a puberdade, pode sugerir ausência de testículo ou atrofia. [2]

O exame físico deve então ser feito num ambiente quente e por um examinador com mãos quentes de forma a minimizar o risco de retração testicular. De forma geral, antes dos 3 meses de idade, o reflexo cremastérico está inativo, no entanto entre os 3 meses e os 8 anos de idade esta apresenta-se particularmente efectivo podendo dificultar imensamente o diagnóstico. [1,2,8]

O examinador deverá inibir o reflexo cremastérico, colocando a mão não dominante ao nível da espinha ilíaca superior, antes de colocar a outra ao nível da bolsa escrotal. De seguida, deve deslocar a mão, firmemente, em direcção ao escroto, tentando sentir o testículo ao longo do caminho, e se possível, empurrá-lo para o seu local anatómico. Se este se moveu facilmente e se manteve dentro do escroto durante alguns segundos após ter sido libertado, não se considera um caso de criptorquidia propriamente dita, mas sim, de um testículo retrátil. [1,8]

Um testículo atrofiado pode ser encontrado ao longo do normal percurso até ao testículo. A etiologia desta atrofia, pensa-se que possa ser uma isquemia vascular, possivelmente devida a torção. [22]

A presença de criptorquidia bilateral deve levar o examinador a questionar-se se não estaremos perante um caso de uma doença endócrina ou um problema de diferenciação sexual. Quando a criptorquidia se associa com hipospádias, especialmente proximais, a possibilidade de um estado de intersexo deve ser

suspeitado. Estas condições ocorrem em 30 a 40% dos pacientes, e são causadas, principalmente, por defeitos na via de síntese de testosterona. <sup>[22]</sup>

Em crianças com excesso de peso, nas quais a palpação se demonstra mais complicada, o exame em posição sentada com as pernas cruzadas pode facilitar a localização do testículo. Se o testículo permanecer não palpável, um exame cuidadoso sob anestesia, em 20% dos casos, poderá ajudar à palpação do testículo, permitindo localizá-lo no canal inguinal. <sup>[20]</sup>

## 8.2 Testes Laboratoriais

Em casos de criptorquidia unilateral ou bilateral, em que é possível palpar ambos os testículos, testes laboratoriais revelam-se desnecessários. No entanto, em casos em que os testículos não podem ser palpados bilateralmente, a investigação deve ser feita para confirmar a presença de tecido testicular e excluir problemas de diferenciação sexual. Deve ser pedido um estudo do cariótipo, assim como uma doseamento dos níveis dos níveis das hormonas FSH e LH. <sup>[21,22]</sup>

Após os 3 meses de idade, pode também ser efectuado o teste de estimulação com hCG, de forma a avaliar a resposta do tecido testicular, através dos níveis de testosterona. Se FSH e LH estiverem aumentadas e os níveis de testosterona indetectáveis, pode-se suspeitar do diagnóstico de anorquia. <sup>[2]</sup>

## 8.3 Imagiologia

Um caso de criptorquidia, em que, os testículos são facilmente palpáveis, dispensa o uso de métodos diagnósticos de imagem, sendo a cirurgia o próximo passo a considerar. No entanto quando o testículo não é palpável, alguns exames imagiológicos podem ser usados, como a ecografia abdominal, a tomografia computadorizada, a ressonância magnética e a venografia. <sup>[3,23]</sup>

A imagiologia, nestes casos tem a sua importância no facto de que permite estabelecer a presença ou ausência de testículo antes da cirurgia, bem como a sua localização e tipo (gónada indiferenciada ou testículo), o que irá permitir um melhor aconselhamento dos pais da criança, diminuição da sua ansiedade e evitar uma cirurgia desnecessária. <sup>[2]</sup>

Em mãos de especialistas, a ecografia demonstrou um alto valor preditivo positivo (91%), para testículos localizados na região inguinal, bem como uma sensibilidade entre 76-78%. <sup>[2,3,24]</sup>

A ressonância magnética convencional, não conseguiu resultados melhores demonstrando uma eficácia semelhante à da ecografia, rondando os 85%. No entanto, se esta for combinada com métodos de difusão ponderada, pode atingir um valor preditivo positivo de 96%, 96% de sensibilidade e 100% de especificidade. <sup>[25]</sup>

Apesar de tudo isto, nos casos de criptorquidia com testículos não palpáveis, a laparoscopia exploratória, tornou-se no método diagnóstico “gold standard”, uma vez que permite, para além da localização do testículo, o seu tratamento. <sup>[2,3,5]</sup>

## 9. Indicações clínicas para tratamento

Na criptorquidia, devido à localização testicular no canal inguinal ou no cavidade abdominal, há exposição do testículo a temperaturas que rondam os 35 a 37°C, o que irá causar alterações morfológicas e alteração das suas funções fisiológicas, na medida em que o testículo normal se encontra a uma temperatura mais baixa do que aquela do interior do corpo humano. <sup>[4]</sup>

As principais indicações para tratamento quando a criança apresenta criptorquidia são as seguintes: redução da fertilidade, risco aumentado de malignidade testicular, aumentada probabilidade de torção testicular e trauma, bem como possível perturbação psicológica e de imagem, tanto para os pais, como para a criança no futuro. Estas são as principais razões para a recomendação do tratamento cirúrgico entre os 6 e os 8 meses de idade. <sup>[2]</sup>

### 9.1 Stress psicológico

O stress psicológico associado à criança afectada com criptorquidia é muito mais comum nos pais destas, do que nelas mesmas, pelo menos até atingirem a puberdade. Assim, os pais deverão ser informados sobre os excelentes resultados que o tratamento traz, no que toca à fertilidade, bem como no que toca à diminuição do risco de cancro testicular, nos casos de criptorquidia unilateral. Dada a possibilidade de inviabilidade testicular aquando da cirurgia e o risco de atrofia posterior a esta, a possibilidade de colocar uma prótese poderá ser proposta ao adolescente. <sup>[2]</sup>

## 9.2 Risco de cancro testicular

Apesar de o cancro testicular ter uma incidência relativamente baixa, há muito tempo que foi compreendida a ligação desta malignidade com a criptorquidia, sendo que, da totalidade dos casos de cancro testicular, 11% ocorreram em homens com história de criptorquidia. <sup>[2,26]</sup> Assim sendo, estudos recentes afirmam que o risco relativo de vir a desenvolver cancro testicular, numa criança com criptorquidia em relação a uma criança normal, está aumentado entre 2,7 a 8 vezes. <sup>[2,27]</sup>

A cirurgia torna-se assim necessária, uma vez que uma orquidopexia antes da puberdade parece reduzir o risco relativo de desenvolver cancro para 2,2 vezes em relação a uma criança normal. Também por esta razão se aconselha que, se o testículo for encontrado intra-abdominal durante a adolescência, deve ser removido. <sup>[2,18]</sup>

## 9.3 Redução da fertilidade

Histologicamente, o testículo da criança com criptorquidia é normal à nascença, no entanto torna-se progressivamente mais alterado a partir de um ano de idade, sendo que 40% dos testículos, perde na totalidade as suas células germinais aos dois anos de idade. <sup>[17]</sup> Um estudo randomizado encontrou testículos com maior volume quando a orquidopexia foi realizada antes dos nove meses, em comparação com a realizada aos 3 anos, o que sugere que o testículo perde a capacidade de recuperar, quando colocado no escroto após o 1º ano de idade. <sup>[28]</sup> Actualmente, a associação europeia de urologia recomenda que, a orquidopexia deve ser realizada o mais tardar aos 12-18 meses de idade. <sup>[18]</sup>

## 9.4 Outros riscos

Devido ao facto de, em cerca de 90% dos casos de criptorquidia, existir persistência do processo vaginal, é comum esta ser acompanhada por hérnias. Uma hérnia encarcerada pode causar isquemia do testículo e atrofia, pelo que deve ser tratada assim que diagnosticada, sendo que a orquidopexia deve ser efectuada ao mesmo tempo. <sup>[27]</sup>



Outros riscos são a torção testicular e o trauma devido à posição muitas vezes instável em que o testículo se encontra. <sup>[2]</sup>

## 10. Tratamento

### 10.1 Tratamento médico

Uma possibilidade de tratamento médico consiste na administração de hCG, no entanto esta tem taxas de sucesso máximas de 20%. <sup>[18,29,30]</sup> Efeitos secundários desta terapia podem incluir aumento da rugosidade e pigmentação da pele do escroto, aumento do crescimento pilar púbico, crescimento do pénis, sendo que em doses altas pode ainda causar fusão das placas epifisárias, retardando assim, o futuro crescimento da criança. <sup>[2]</sup> Dado as contra-indicações, aliadas ao facto de este tratamento ser menos efetivo quanto mais distante está o testículo do seu local anatómico, bem como o facto de uma alta percentagem deste testículos reascender, a associação europeia de urologia não recomenda o uso desta terapia como rotina. Para além dos já mencionados efeitos secundários, foram reportados casos em que o uso da terapia hormonal com hCG foi deletéria para a futura espermatogénese da criança, tendo causado aumento da apoptose das células germinais, alterações inflamatórias agudas e redução do volume testicular na vida adulta. <sup>[18]</sup>

O tratamento médico com GNRH pode ter alguns benefícios futuros para o aumento da fertilidade, quando efetuado antes ou depois da orquidopexia, no entanto ainda não existem dados suficientes de seguimento a longo termo. <sup>[2,31]</sup>

Concluindo, na maioria dos casos, o tratamento hormonal não é aconselhado, uma vez que apresenta uma taxa de sucesso marginal, adia o tratamento definitivo através de cirurgia e, até ao momento, não existem ainda dados suficientes de acompanhamento a longo termo sobre o impacto destas hormonas no desenvolvimento e função testicular. <sup>[2]</sup>

### 10.2 Tratamento cirúrgico

A associação europeia de urologia afirma que, se o testículo não concluiu a sua descida até aos 6 meses de idade (idade corrigida no caso de prematuridade), a cirurgia deve ser feita no espaço de um ano, até a um máximo de 18 meses. Isto porque, o exame histológico do testículo de indivíduos afectados, concluiu que este

sofre uma progressiva perda de células germinais e células de Leydig, sendo que a partir dos 18 meses a probabilidade de inviabilidade futura aumenta muito. <sup>[18,32]</sup>

É principalmente neste tipo de terapêutica que a classificação entre testículo palpável e não palpável se torna essencial.

### 10.2.1 Testículo palpável

Estes são os casos mais simples de criptorquidia, uma vez que a palpação já permitiu localizar o testículo, estando a abordagem cirúrgica bastante simplificada.

A cirurgia nos casos em que o testículo é palpável inclui orquidofuniculose e orquidopexia, através de uma incisão inguinal, com taxas de sucesso a atingir os 92%. <sup>[18,33]</sup>

Nestas cirurgias é importante ter o cuidado de remover e dissecar a totalidade das fibras cremastéricas de forma a prevenir uma ascensão do testículo após a cirurgia. <sup>[18]</sup>

Foi também descrita a abordagem cirúrgica através do escroto, sendo até a técnica de eleição de alguns especialistas. <sup>[2,34]</sup> Pode-se optar por esta via quando o testículo se localiza distalmente ao anel inguinal externo e a mobilização deste é possível através da incisão escrotal. <sup>[35]</sup> Problemas associados à criptorquidia, tais como, um processo vaginal aberto, devem ser resolvidos no acto operatório. <sup>[18]</sup>

No que toca à sutura, não deve ser efectuada a fixação do testículo ao escroto, no entanto, caso seja indispensável, deve ser feita entre a túnica vaginal e o músculo dartos. <sup>[18]</sup>

É importante salientar que a drenagem linfática de um testículo após orquidopexia, deixa de ser apenas ilíaca, mas sim ilíaca e inguinal, o que poderá vir a ser bastante relevante em casos de malignização testicular. <sup>[18]</sup>

Muitos destes testículos têm anomalias epididimais concomitantes que devem ser removidas, também, durante o acto cirúrgico. Exemplos destas são o apêndice testicular e o apêndice epididimal. <sup>[2]</sup>

### 10.2.2 Testículo não palpável

Nestes casos, uma vez no bloco operatório e estando a criança anestesiada, deve ser realizado um cuidadoso exame. Quando efectuada, em alguns casos, é possível localizar um testículo que anteriormente não era palpável, alterando assim a abordagem para a já referida anteriormente. <sup>[2,5,18]</sup> Embora isto seja verdade para todos

os pacientes, é especialmente importante em crianças obesas.<sup>[5]</sup> Caso este exame não seja eficaz, laparoscopia ou cirurgia explorativa através de incisão inguinal são o próximo passo na tentativa de localizar a gónada.<sup>[18,36]</sup> Existe uma probabilidade significativa de encontrar o testículo na região inguinal, no entanto em casos raros pode ser necessária a pesquisa no abdómen.<sup>[2,5]</sup> É essencial localizar os canais espermáticos ou o testículo, uma vez que este não pode ficar numa localização ectópica devido ao elevado risco de malignização futura.<sup>[5]</sup>

Em rapazes com idade superior a 10 anos, com um testículo intra-abdominal e com um contralateral normal, a remoção do testículo criptorquídico deve ser a escolha de eleição, uma vez que o contralateral poderá compensar a ausência deste e também porque este terá uma maior probabilidade de desenvolver cancro.<sup>[18]</sup>

Em testículos intra-abdominais bilaterais ou em crianças com menos de 10 anos, o procedimento de Fowler-Stephens deve ser efectuado, através do método a duas intervenções ou apenas a uma.<sup>[18]</sup> Este procedimento foi originalmente descrito como uma orquidopexia numa só cirurgia com uma incisão inguinal aberta, em testículos intra-abdominais altos, em que as artérias e veias são demasiado curtas para permitir trazer o testículo até ao escroto.<sup>[16]</sup> Esta técnica, envolve a clipagem ou coagulação dos vasos testiculares, com preservação da circulação colateral, de forma a desenvolvê-la, seguida da deslocação do testículo para a bolsa escrotal. O maior risco deste tipo de procedimento é a possível atrofia testicular por incapacidade da circulação colateral em irrigar a gónada. Por esta razão, foi criado o método de Fowler-Stephens a duas fases, em que numa primeira se realiza o processo de clipagem e coagulação já descrito, mas não se transloca o testículo, conduzindo a uma menor percentagem de atrofia devido a défices de irrigação. Numa segunda fase, desloca-se o testículo até à sua bolsa natural, sendo que este procedimento pode ser feito através de laparoscopia ou cirurgia abdominal aberta, 6 meses após o primeiro procedimento.

<sup>[18]</sup> O procedimento de Fowler-Stephens em duas fases apresenta taxas de sobrevivência testiculares de 90%, número bastante mais elevado do que quando este procedimento é feito numa só fase em que os valores desta taxa rondam os 50-60%.

<sup>[37,38]</sup> A auto-transplantação da microvasculatura pode também ser feita, com taxas de sobrevivência testicular de 90%, no entanto este procedimento requer cirurgiões extremamente experientes.<sup>[37]</sup>

### 10.2.3 Indicações para Orquiectomia

Caso o testículo esteja demasiado alto no retroperitôneo que impossibilite a orquidopexia pelo método de Fowler-Stephens, ou o canal deferente seja demasiado curto ou atrófico, ou o testículo pareça anormal, a orquiectomia deve ser aconselhada caso o testículo contralateral esteja normal. <sup>[2]</sup>

### 10.2.4 Complicações Cirúrgicas

Complicações imediatas da orquidopexia como, lesão do canal deferente, infecção da cicatriz cirúrgica e hematoma, são raras. As crianças após a cirurgia, devem ser vistas pelo cirurgião 1 mês depois, e entre 6 a 12 meses depois, de forma a verificar se não houve atrofia ou reascensão do testículo. A atrofia testicular ocorre em menos de 5% dos rapazes com criptorquidia unilateral. <sup>[2]</sup>

## 11 *Follow-Up*

Quando se considera o seguimento de um paciente a longo termo, após o tratamento para criptorquidia, existem três factores que são importante avaliar: os resultados cosméticos, a fertilidade e o cancro testicular. <sup>[6]</sup>

### 11.1 Cosmética

O critério para uma orquidopexia bem sucedida é muitas vezes definido como um testículo que, depois da cirurgia, continua numa posição escrotal satisfatória, sem sofrer atrofia. No entanto, este critério não é totalmente satisfatório quando consideramos um homem adulto. <sup>[6]</sup>

Num adulto após orquidopexia, o testículo é frequentemente mais pequeno que o normal. <sup>[39]</sup> Em 2016, Sadov et al <sup>[40]</sup> seguiu o crescimento testicular ao longo da adolescência de 51 casos de criptorquidia congénita (em que 24 foram submetidos a

orquidopexia) e de 65 indivíduos normais (controlo). Como conclusões, este estudo observou que a idade média de início do crescimento testicular durante a puberdade foi semelhante, no entanto o tamanho testicular após a puberdade era inferior para os jovens adultos que nasceram com criptorquidia, tanto unilateral como bilateral.

Para além da limitação no crescimento, foi também comprovado que em homens que nasceram com criptorquidia unilateral, o testículo afetado, mesmo após cirurgia, irá localizar-se numa região escrotal mais elevada em relação ao testículo contralateral normal. [39]

O maior problema em termos de cosmética é a atrofia testicular, em que o testículo se torna inviável e, por isso, é removido. Estes casos são bastante comuns e poderão requerer a utilização de uma prótese de forma a manter a normal aparência de um escroto. [6]

## 11.2 Fertilidade

Homens com história de criptorquidia têm um risco aumentado de infertilidade. [6]

Feyes et al [41], encontrou uma contagem de esperma total normal em 26 indivíduos (96.3%) de um grupo de 27 homens tratados para a criptorquidia antes do 1º ano de idade. Já num grupo de homens tratados durante o segundo ano de idade, apenas 18 dos 24 (75%) apresentavam este valor normal. Esta diferença, encontrada neste estudo, foi estatisticamente significativa. [41] Neste mesmo estudo, em termos de motilidade espermática, no primeiro grupo vamos encontrar mais uma vez 96.3% de indivíduos normais, enquanto que no segundo vamos ter 66.7% com espermatozóides com motilidade diminuída. Alguns destes homens foram tratados com GNRH e hCG antes da orquidopexia, no entanto não foi observada qualquer relação entre este tratamento e a qualidade espermática futura. Neste mesmo estudo também não foram observadas diferenças entre a criptorquidia unilateral e bilateral, ou diferenças em relação à posição do testículo criptorquídico, e a fertilidade. [41] Estes últimos dados parecem ser contraditórios com o que é geralmente aceite na comunidade científica, o que poderá ser justificado pelo facto de o estudo ser demasiado pequeno e por isso não permitir a observação da relação entre os parâmetros. [6]

### 11.3 Cancro Testicular

A criptorquidia é o factor mais bem descrito de aumento do risco de cancro testicular <sup>[42,43]</sup>, sendo que da totalidade destes cancros, entre 5 a 10 % ocorrem em indivíduos que sofreram de criptorquidia. <sup>[43]</sup>

Segundo uma metaanálise recente <sup>[44]</sup>, o risco relativo de um indivíduo com criptorquidia de desenvolver cancro testicular é 2.2 a 2.8 vezes superior ao de um indivíduo normal. Para além do impacto já falado na fertilidade, uma orquidopexia realizada antes do 1º ano de vida, parece também diminuir o risco de desenvolver cancro testicular. <sup>[6]</sup>

Um estudo epidemiológico dinamarquês sobre cancro das células germinais testiculares, realizado numa população com 514 casos de criptorquidia e 720 controlos, demonstrou que, quanto mais jovem o rapaz aquando da orquidopexia, menor o risco relativo (RR) de vir a desenvolver cancro testicular. Assim, para rapazes submetidos a orquidopexia entre os 0 e os 9 anos, o RR estava 1.1 vezes aumentado; entre os 10 e os 14 anos, 2.9; para idades superiores a 15 anos, o RR era 3.5 vezes superior; e para adultos com criptorquidia que nunca foram submetidos a cirurgia o risco relativo de desenvolver cancro testicular era 14.4 vezes superior. <sup>[45]</sup>

Trabert et al <sup>[46]</sup>, apresenta um estudo numa população sueca que demonstra uma aparente relação entre anomalias urológicas congénitas e o risco de cancro das células germinais testiculares, especificamente, as criptorquidias, hipospadias e as hérnias inguinais.

## 12 Conclusão

A criptorquidia é uma malformação comum em recém-nascidos que requer tratamento especializado. Apesar de ser uma malformação com terapêutica estabelecida, a longo termo continua a ser causadora de preocupantes consequências como, o cancro testicular e a infertilidade.

Em termos de etiologia, o conhecimento é ainda bastante restrito, sendo necessária uma melhor compreensão da doença de forma a perceber se será possível implementar estratégias de prevenção.

Falando sobre o diagnóstico, a laparoscopia continua a ser o método *standard* uma vez que, permite o diagnóstico aliado ao tratamento, no entanto, em alguns casos, o exame imagiológico poderá ser útil na medida em que tem comprovada eficácia e pode, por vezes permitir evitar uma cirurgia desnecessária.

Em termos de tratamento, através desta revisão bibliográfica, podemos compreender que o tratamento médico é extremamente ineficaz, sendo necessário um estudo contínuo e mais aprofundado sobre o tema. Já a terapêutica cirúrgica, tem resultados bastante satisfatórios apesar de ainda ser comum a atrofia testicular e a aumentada probabilidade de malignização testicular a longo termo.

Já no *follow-up*, podemos constatar que a longo termo, o indivíduo que nasce com esta malformação, terá uma aumentada probabilidade de possuir dismorfias na área escrotal que incluem, atrofia e reduzido volume do testículo afetado. Também em termos de fertilidade, iremos observar doentes com fertilidade reduzida, principalmente quando a cirurgia não foi efectuada antes dos 18 meses. Em termos de cancro testicular, podemos observar a longo termo que uma cirurgia precoce leva a melhores resultados, no entanto o risco relativo de vir a desenvolver cancro testicular estará sempre aumentado em homens que nasceram com criptorquidia.

Concluindo, devido à elevadíssima prevalência de cerca de 2% na população masculina, por ter causas a longo termo bastante preocupante como o cancro testicular e a infertilidade e por o tratamento não ser totalmente eficaz, demonstra-se essencial o interesse nesta malformação, sendo necessário o investimento na procura de novas terapêuticas, bem como na tentativa de uma melhor compreensão do que poderá ser a sua causa.

## 13 Referências Bibliográficas

1. Helena E Virtanen, Robert Bjerknes, Dina Cortes, Niels Jørgensen<sup>4</sup>, Ewa Rajpert-De Meyts, Arni V Thorsson, Jørgen Thorup, Katharina M Main. Cryptorchidism: classification, prevalence and long-term consequences. *Acta Pædiatrica/Acta Pædiatrica* 2007 96, pp. 611–616
2. Luis H. Braga, MD, PhD; Armando J. Lorenzo, MD. Cryptorchidism: A practical review for all community healthcare providers. *Can Urol Assoc J* 2017; 11 (1-2Suppl1):S26-32.
3. Ximena Sepúlveda, Pedro-José López Egaña. Current management of non-palpable testes: a literature review and clinical results. *Transl Pediatr* 2016;5(4):233-239
4. João Saraiva da Cruz Neto, Cícero Cruz Macêdo, Hellen Lúcia Cruz Caldas Lins, Leonardo Lopes da Cruz. CRIPTORQUIDIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA DE 2002 A 2012. *Caderno de Culturas e Ciência*, ano VIII, v. 12, n.2, Dez,2013.
5. Shepard CL, Kraft KH, The Nonpalpable Testis: A Narrative Review, *The Journal of Urology*® (2017), doi: 10.1016/j.juro.2017.04.079
6. Jorgen Thorup, Dina Cortes. Long-Term Follow-Up after Treatment of Cryptorchidism. July 21, 2016. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0036-1592138>
7. Gertrud S. Berkowitz, PhD; Robert H. Lapinski, PhD; Stephen E. Dolgin, MD; Jacqueline G. Gazella, RN, MS; Carol A. Bodian, DrPH; Ian R. Holzman, MD. Prevalence and Natural History of Cryptorchidism. *Pediatrics* 1993; 92;44
8. Jack S. Elder, MD; Cryptorchidism: Isolated and Associated with Other Genitourinary Defects. *Pediatrics Clinics of North America*; Agosto 1987; Vol. 34;n.4
9. Virtanen HE, Cortes D, Rajpert-De Meyts E, Ritzén M, Nordenskjöld A, Skakkebaek NE, Toppaari J. Development and descent of the testis in relation to cryptorchidism. *Acta Paediatr* 2007; 96: 622–7.
10. Hack WW, Sijstermans K, van der Voort-Doedens LM, et al. The high scrotal ("gliding") testis revised. *Eur J Pediatr* 2007;166:57-61. <https://doi.org/10.1007/s00431-006-0202-4>
11. Thorup J, Haugen S, Kollin C, Lindahl S, Läckgren G, Nordenskjöld A, Taskinen S. Surgical treatment of undescended testes. *Acta Paediatr* 2007; 96: 631–7.
12. Jaya Vikraman, Susan Donath, John M Hutson AO. Undescended testes: Diagnosis and timely treatment in Australia (1995–2014). © The Royal Australian College of General Practitioners 2017
13. Thorup J, McLachlan R, Cortes D, et al. What is new in cryptorchidism and hypospadias – A critical review on the testicular dysgenesis hypothesis. *J Pediatr Surg* 2010;45(10):2074–86.
14. Abbas TO, Hayati A, Ismail A, Ali M. Laparoscopic management of intra-abdominal testis: 5-years single-centre experience-a retrospective descriptive study. *Minimally invasive surgery*. 2012;2012:878509.
15. Abolyosr A. Laparoscopic versus open orchiopexy in the management of abdominal testis: a descriptive study. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. Nov 2006;13(11):1421-1424.
16. Feng S, Ferlin A, Truong A, et al. INSL3/RXFP2 signaling in testicular descent. *Ann N Y Acad Sci* 2009;160:197-204. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.03841.x>
17. Hutson J. Undescended testis, torsion, and varicocele. In: Grosfeld J, O'Neill J, Coran A, et al. *Pediatric Surgery*, 6th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier;2006: p.1193-1205. <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-02842-4.50078-4>



18. Tekgül S, Riedmiller H, Dogan HS, et al. Guidelines on pediatric urology. *EAU Update* 2013;11-3.
19. Taghizadeh AK, Thomas D. Ascent of the testis revisited: Fact not fiction. *BJU Int* 2008;102: 676-78. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2008.07704.x>
20. Frimberger D, Malm-Buatsi E, Kropp BP, et al. Reliance of preoperative scrotal examination versus final operative findings in the evaluation of non-palpable testes. *J Pediatr Urol* 2015;11:255.e1-5.
21. Barthold J, Hagert J. Etiology, diagnosis, and management of the undescended testis. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW et al. (eds.) *Campbell-Walsh Urology*, Volume 4, 11th ed. Philadelphia: Elsevier, 2015: p. 3430-52
22. Kolon TF, Patel RP, Huff DS. Cryptorchidism: Diagnosis, treatment, and long-term prognosis. *Urol Clin North Am* 2004;31:469-80. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2004.04.009>
23. O'Hali W, Anderson P, Giacomantonio M. Management of impalpable testes: indications for abdominal exploration. *J Pediatr Surg* 1997;32:918-20.
24. Vos A, Vries AM, Smets A, et al. The value of ultrasonography in boys with a non-palpable testis. *J Pediatr Surg* 2014;49:1153-5.
25. Abd-ElGawad EA, Abdel-Gawad EA, Magdi M, et al. Magnetic resonance imaging for detection of non palpable undescended testes: Diagnostic accuracy of diffusion-weighted MRI in comparison with laparoscopic findings. *The Egyptian Journal of Nuclear Medicine* 2015;46:205-10.
26. Hutson J. Undescended testes. In: Stringer MD, Oldham KT, Mouriquand P. (eds.) *Pediatric Surgery and Urology: Long Term Outcomes*, 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2006: p.652-63. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511545757.052>
27. Wood HM, Elder JS. Cryptorchidism and testicular cancer: Separating fact from fiction. *J Urol* 2009;181:452-61. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.10.074>
28. Kollin C, Karpe B, Hesser U, et al. Surgical treatment of unilateral undescended testis: Testicular growth after randomization to orchidopexy at age 9 months or 3 years. *J Urol* 2007;178: S1589-93. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.03.173>
29. Pyorala S, et al. A review and meta-analysis of hormonal treatment of cryptorchidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995. 80(9): p. 2795-9.
30. Rajfer J, et al. Hormonal therapy of cryptorchidism. A randomized, double-blind study comparing human chorionic gonadotropin and gonadotropin-releasing hormone. *N Engl J Med*, 1986. 314(8): p. 466-70.
31. Schwentner C, et al. Neoadjuvant gonadotropin-releasing hormone therapy before surgery may improve the fertility index in undescended testes: a prospective randomized trial. *J Urol*, 2005. 173(3): p. 974-7.
32. Park KH, et al. Histological evidences suggest recommending orchiopexy within the first year of life for children with unilateral inguinal cryptorchid testis. *Int J Urol*, 2007. 14(7): p. 616-21.
33. Docimo SG. The results of surgical therapy for cryptorchidism: a literature review and analysis. *J Urol*, 1995. 154(3): p. 1148-52.
34. Bassel YS, Scherz HC, Kirsch AJ. Scrotal incision orchidopexy for undescended testes with or without a patent processus vaginalis. *J Urol* 2007;177:1516-8. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2006.11.075>
35. Na SW, et al. Single scrotal incision orchiopexy for children with palpable low-lying undescended testis: early outcome of a prospective randomized controlled study. *Korean J Urol*, 2011. 52(9): p. 637-41.
36. Chandrasekharam VV. Laparoscopy vs inguinal exploration for nonpalpable undescended testis. *Indian J Pediatr*, 2005. 72(12): p. 1021-3.

37. Esposito C, et al. Exploration of inguinal canal is mandatory in cases of non palpable testis if laparoscopy shows elements entering a closed inguinal ring. *Eur J Pediatr Surg*, 2010. 20(2): p. 138-9.
38. Radmayr C, et al. Long-term outcome of laparoscopically managed nonpalpable testes.
39. Cortes D, Thorup JM, Lindenberg S. Fertility potential after unilateral orchiopexy: simultaneous testicular biopsy and orchiopexy in a cohort of 87 patients. *J Urol* 1996;155(3):1061–1065
40. Sadov S, Koskenniemi JJ, Virtanen HE, et al. Testicular growth during puberty in boys with and without a history of congenital cryptorchidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(6):2570–2577
41. Feyles F, Peiretti V, Mussa A, et al. Improved sperm count and motility in young men surgically treated for cryptorchidism in the first year of life. *Eur J Pediatr Surg* 2014;24(5):376–380
42. Thorup J, McLachlan R, Cortes D, et al. What is new in cryptorchidism and hypospadias—a critical review on the testicular dysgenesis hypothesis. *J Pediatr Surg* 2010;45(10):2074–2086
43. Hanna NH, Einhorn LH. Testicular cancer—discoveries and updates. *N Engl J Med* 2014;371(21):2005–2016
44. Lip SZL, Murchison LED, Cullis PS, Govan L, Carachi R. A metaanalysis of the risk of boys with isolated cryptorchidism developing testicular cancer in later life. *Arch Dis Child* 2013;98(1):20–26
45. Moller H. Epidemiological studies of testicular germ cell cancer. London: Thames Cancer Registry, Kings College; 2001
46. Trabert B, Zugna D, Richiardi L, McGlynn KA, Akre O. Congenital malformations and testicular germ cell tumors. *Int J Cancer* 2013; 133(8):1900–1904
47. Lyons-Jones K. Smith's recognizable patterns of human malformations. Philadelphia: W.B. Saunders; 1997. p. 836–7.
48. Yamaguchi T, Kitada S, Osada Y. Chromosomal anomalies in cryptorchidism and hypospadias. *Urol Int* 1991;47:60.
49. Kubota Y, Temelco C, Bathgate RAD, Smith KJ, Scott P, Zhao C, et al. The role of insulin 3, testosterone, mullerian inhibiting substance and relaxin in rat gubernacular growth. *Mol Hum Reprod* 2002;8:900–5.
50. Hutson JM, Baker M, Terada M, Zhou B, Parton G. Hormonal control of testicular descent and the cause of cryptorchidism. *Reprod Fertil Dev* 1994;6: 151–6.
51. Quigley CA, DeBellis A, Marschke KB, et al. Androgen receptor defects: historical, clinical, and molecular perspectives. *Endocr Rev* 1995;16:271–321.
52. McPhaul MJ, Marcelli M, Zoppi S, Griffin JE, Wilson JD. Genetic basis of endocrine disease 4: the spectrum of mutations in the androgen receptor gene that causes androgen resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:17–23.
53. Nef S, Parada LF. Cryptorchidism in mice mutant for *Ins13*. *Nat Genet* 1999;22:295–9.
54. Zimmermann S, Steding G, Emmen JM, Brinkmann AO, et al. Targeted disruption of the *Ins13* gene causes bilateral cryptorchidism. *Mol Endocrinol* 1999;13:681–91.